

Η Εξωκυττάρια Μήτρα: Δομή & Λειτουργία

Δημήτριος Τζεράνης, Ph.D.

Εμβιομηχανική και Βιοϊατρική Τεχνολογία
Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών | Ε.Μ.Π.

Χειμερινό Εξάμηνο 2015

Περιεχόμενα

- **Σύσταση των Ιστών**
 - Κύτταρα και Εξωκυττάρια Μήτρα
 - Παραδείγματα Ιστών
- **Βασικά Συστατικά της Εξωκυττάριας Μήτρας**
 - Κολλαγόνο
 - Συνδετικές πρωτεΐνες
 - Γλυκοσαμινογλυκάνες
 - Πρωτεογλυκάνες

Σύσταση των Ιστών:

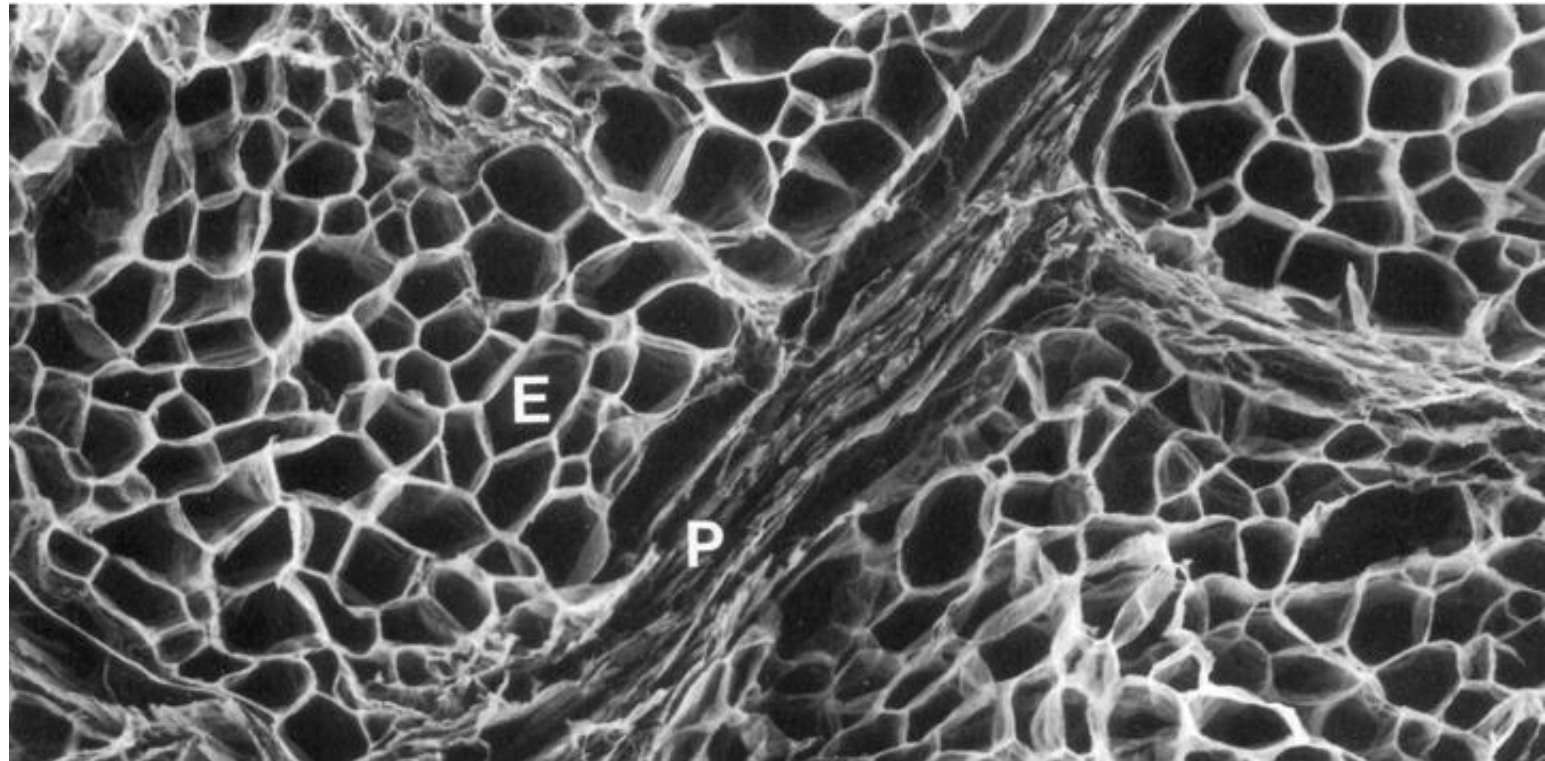
Κύτταρα και Εξωκυττάρια Μήτρα

Ένα Πείραμα...

- Η διπλανή εικόνα παρουσιάζει το τι απομένει από ένα όργανο (σκελετικός μυς) όταν χρησιμοποιηθεί σαπούνι για να διαλυθούν και να απομακρυνθούν τα κύτταρα του...

Συμπέρασμα: Οι ιστοί δεν αποτελούνται μόνο από κύτταρα.. Υπάρχει μια στερεά αδιάλυτη φάση γύρω από τα κύτταρα:

Η εξωκυττάρια μήτρα



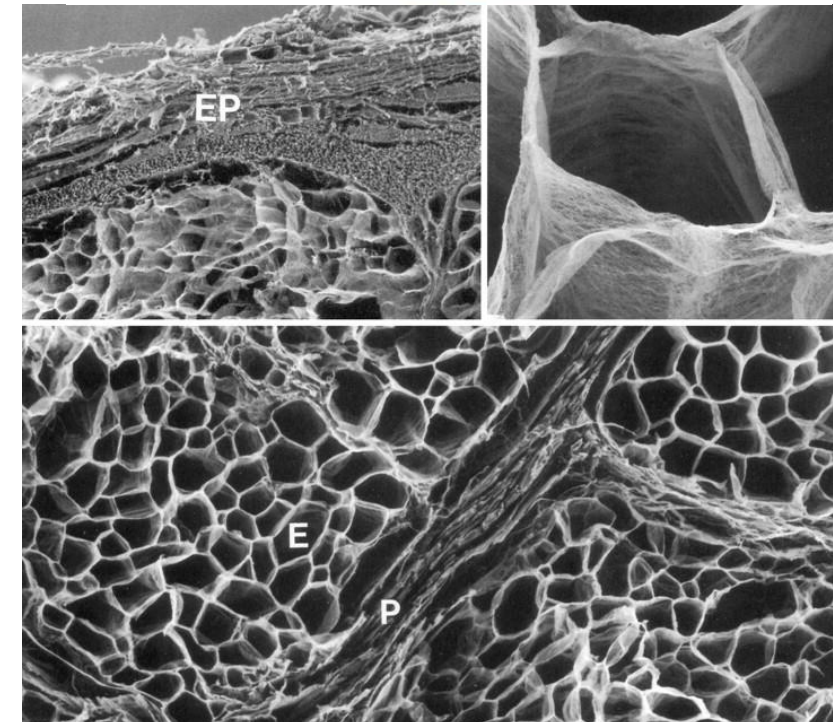
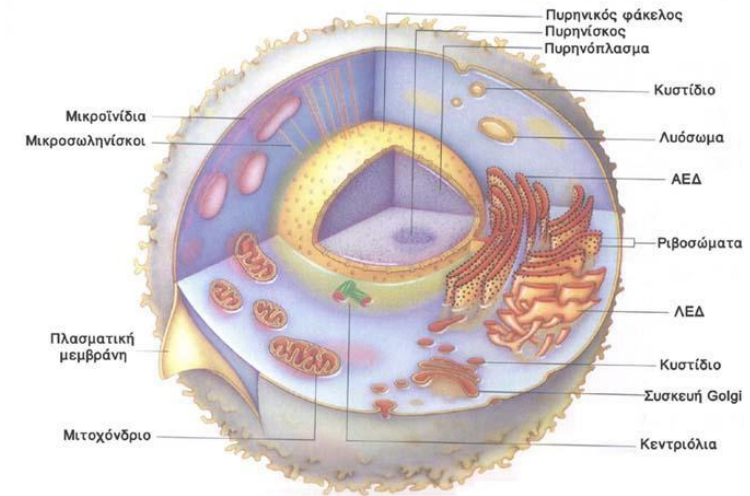
Οι Ιστοί Αποτελούνται από Κύτταρα & Εξωκυττάρια Μήτρα

- **Κύτταρα (cells)**

- Η βάση της ζωής
- Ένζωο κομμάτι: μπορεί να αναπαράγεται

- **Εξωκυττάρια Μήτρα - ΕΞΜ (extracellular matrix – ECM)**

- Στερεό κομμάτι ιστού γύρω από κύτταρα
- Χωρική οργάνωση ιστών και οργάνων
- Δομική υποστήριξη, μεταφορά φορτίων
- Επιδρά στην λειτουργία των κυττάρων
- Δημιουργείται και αποδομείται από κύτταρα



SEM image of skeletal muscle after cell removal reveals ECM of several tissues: epimysium (EP), perimysium (P), endomysium (E). Nishimura T, et al. 1994. →

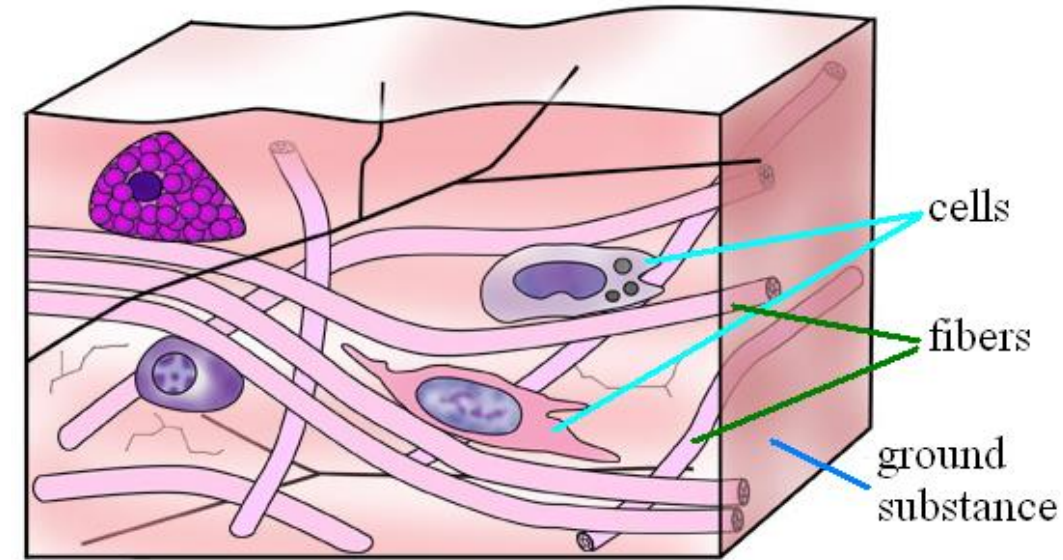
Διαφορετικοί Ιστοί Διαφέρουν Αποτελούνται από Διαφορετικά Κύτταρα και ΕΞΜ

- Υπάρχουν Ιστοί που αποτελούνται κυρίως από κύτταρα

- Επιθήλια: π.χ. επιδερμίδα
- Ενδοθήλια

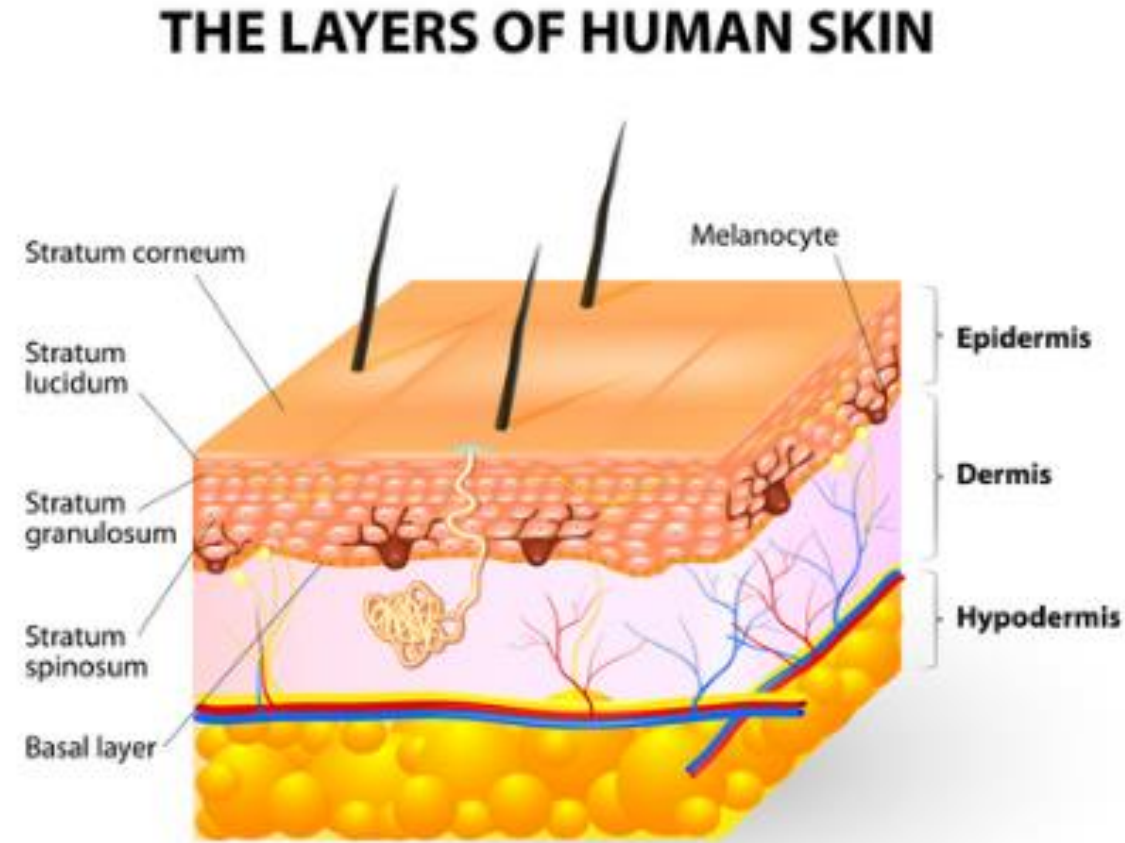
- Υπάρχουν Ιστοί που αποτελούνται κύριως από ΕΞΜ

- Συνδετικοί ιστοί, π.χ. δερμίδα
- Βασική Μεμβράνη (basement membrane)



Παράδειγμα: Ιστοί στο Δέρμα

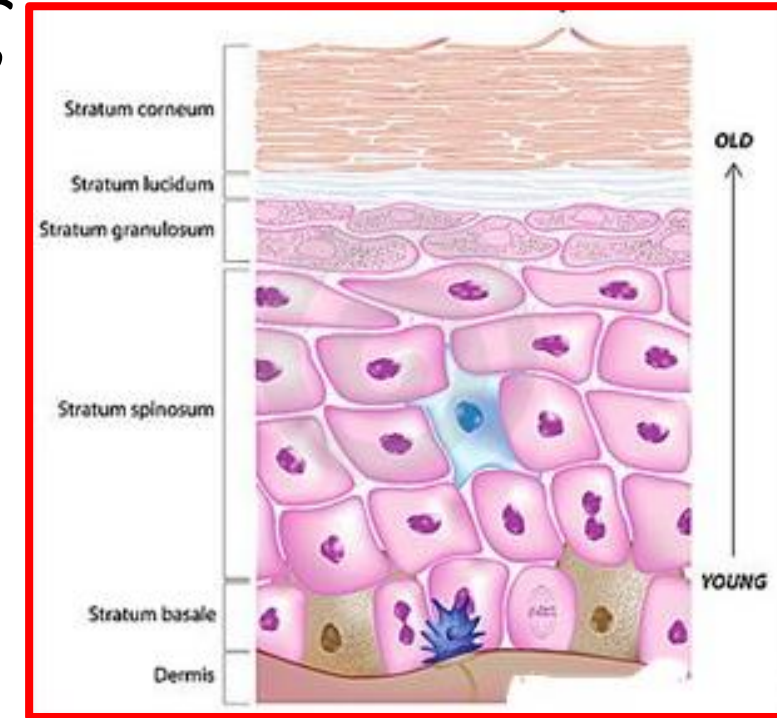
- **Επιδερμίδα**
 - Αποτελούνται κυρίως από κύτταρα
- **Δερμίδα**
 - Αποτελείται κύριως από ΕΞΜ
- **Βασική Μembrάνη**
 - Στο όριο δερμίδας-επιδερμίδας



Παραδείγματα Ιστών: Ιστοί Δέρματος

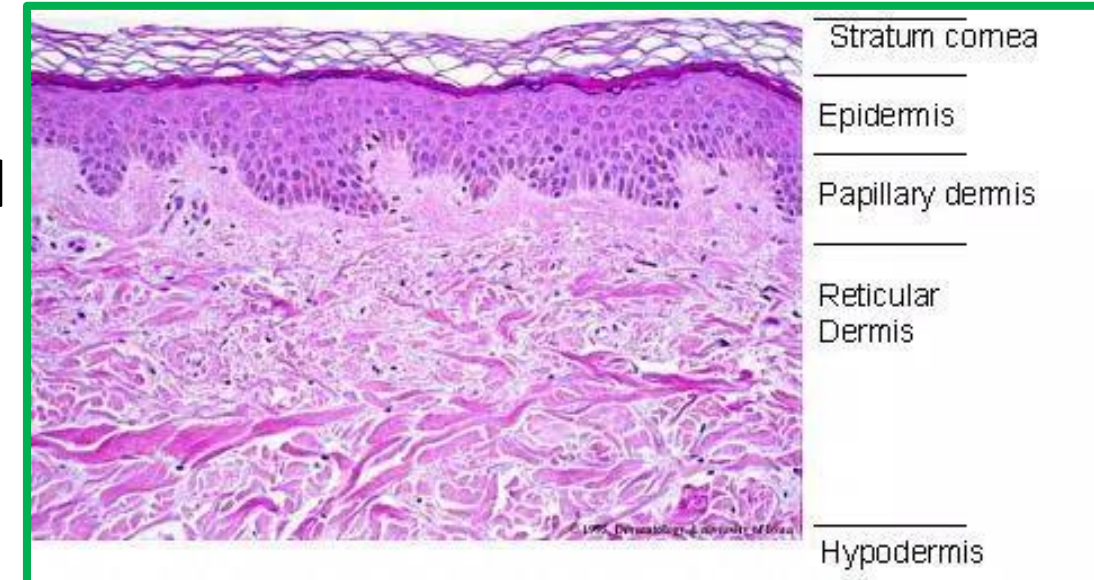
- **Επιδερμίδα**

- Αποτελείται κυρίως από κερατινοκύτταρα
- Στρώματα κερατινοκυττάρων που παράγουν κερατίνη
- Δεν περιέχει αιμοφόρα αγγεία



- **Δερμίδα**

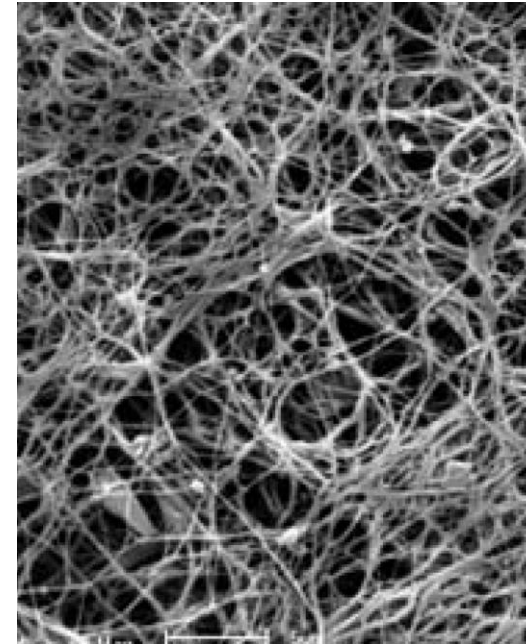
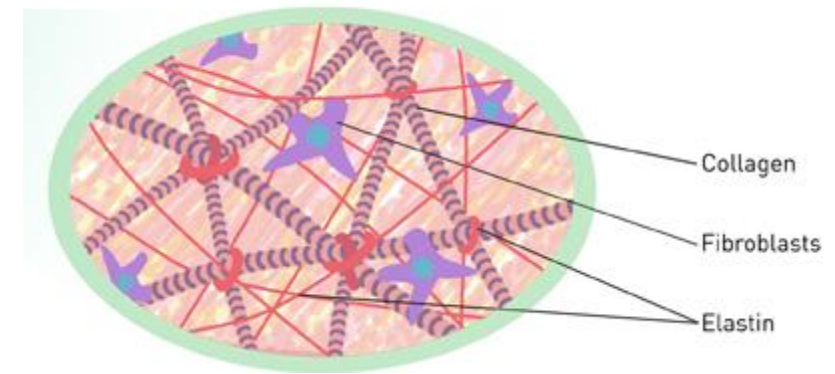
- Αποτελείται κυρίως από ίνες κολλαγόνου
- Περιέχει ινοβλάστες
- Περιέχει αιμοφόρα αγγεία



Ιστοί Δέρματος Με Πλούσια ΕΞΜ

• Δερμίδα

- Αποτελείται από ίνες κολλαγόνου I με τυχαία διεύθυνση
- Μεταξύ των ινών υπάρχουν ινοβλάστες, τα κύτταρα που δημιουργούν το κολλαγόνο

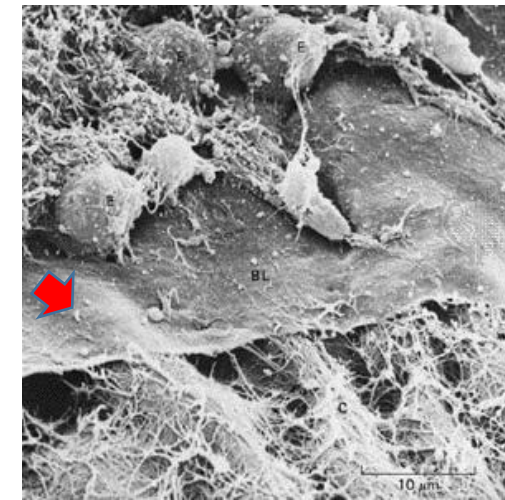


← Ίνες κολλαγόνου στην δερμίδα

• Βασική Μεμβράνη

- Λεπτή μεμβράνη από κολλαγόνο IV μεταξύ επιδερμίδας και δερμίδας

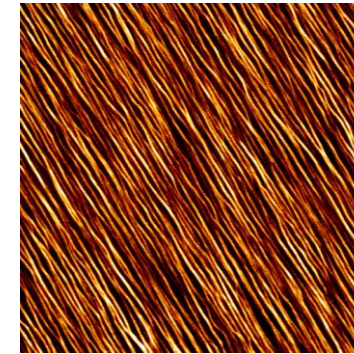
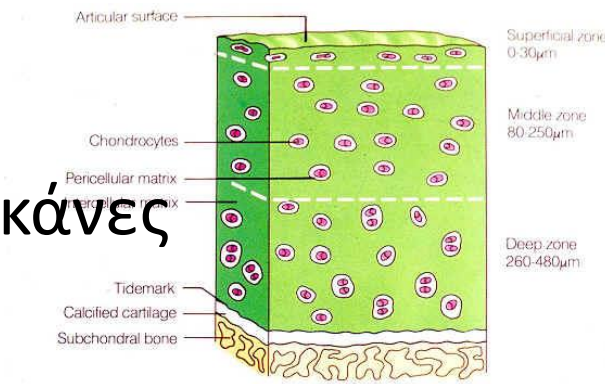
Βασική μεμβράνη μεταξύ επιδερμίδας (πάνω) και δερμίδας (κάτω) →



Παραδείγματα Ιστών με Σημαντική ΕΞΜ

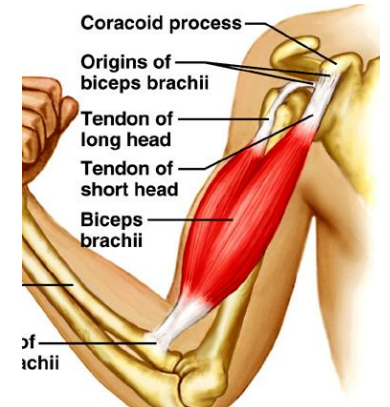
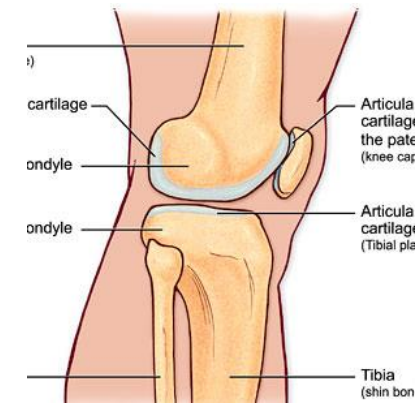
- **ΕΞΜ Χόνδρου**

- Αποτελείται από κολλαγόνο II, πρωτεογλυκάνες
- Συνθέτεται από χονδροκύτταρα



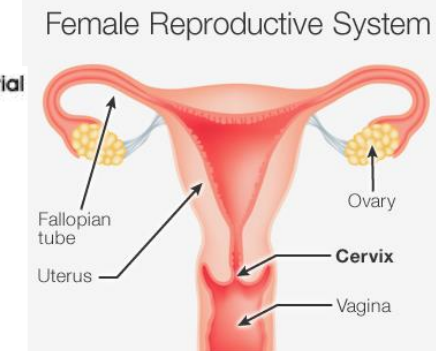
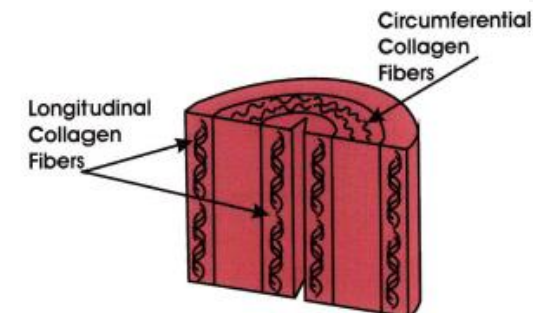
- **ΕΞΜ Τένοντα**

- Παράλληλες χονδρές ίνες κολλαγόνου I



- **ΕΞΜ Τράχηλου Μήτρας**

- Ίνες κολλαγόνου 1 (πολύπλοκης δομής στο χώρο) και φλέγμα



Σύσταση της Εξωκυττάριας Μήτρας

Κατηγορίες Δομικών Συστατικών της ΕΞΜ

- **Πρωτεΐνες που σχηματίζουν ίνες**

- Κολλαγόνο
- Ελαστίνη

- **Πρωτεΐνες πρόσδεσης**

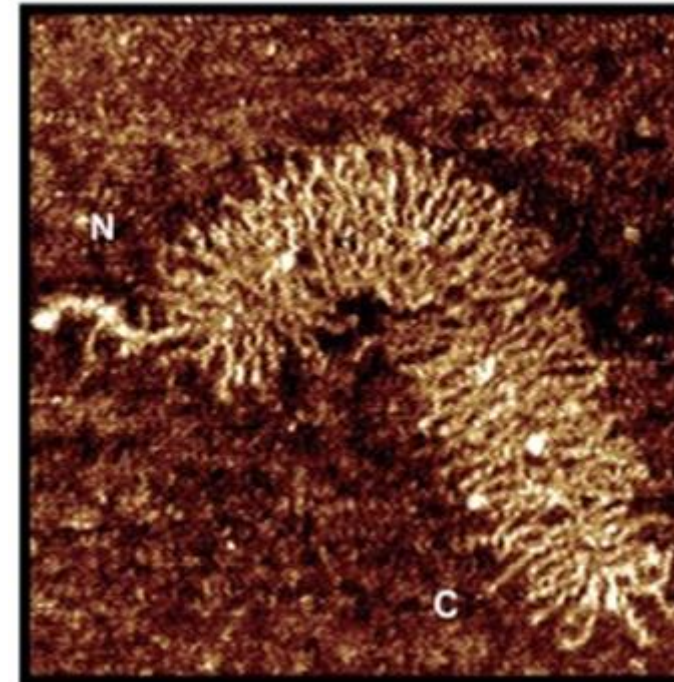
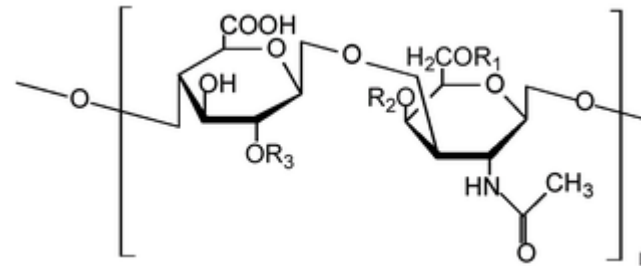
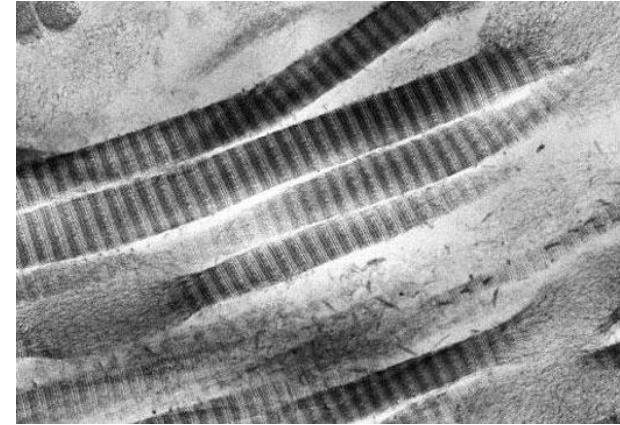
- Φιμπρονεκτίνη
- Βιτρονεκτίνη

- **Γλυκοσαμινογλυκάνες**

- Υαλουρονικό οξύ, χονδροϊτίνη

- **Πρωτεογλυκάνες**

- Αγκρεκάνη

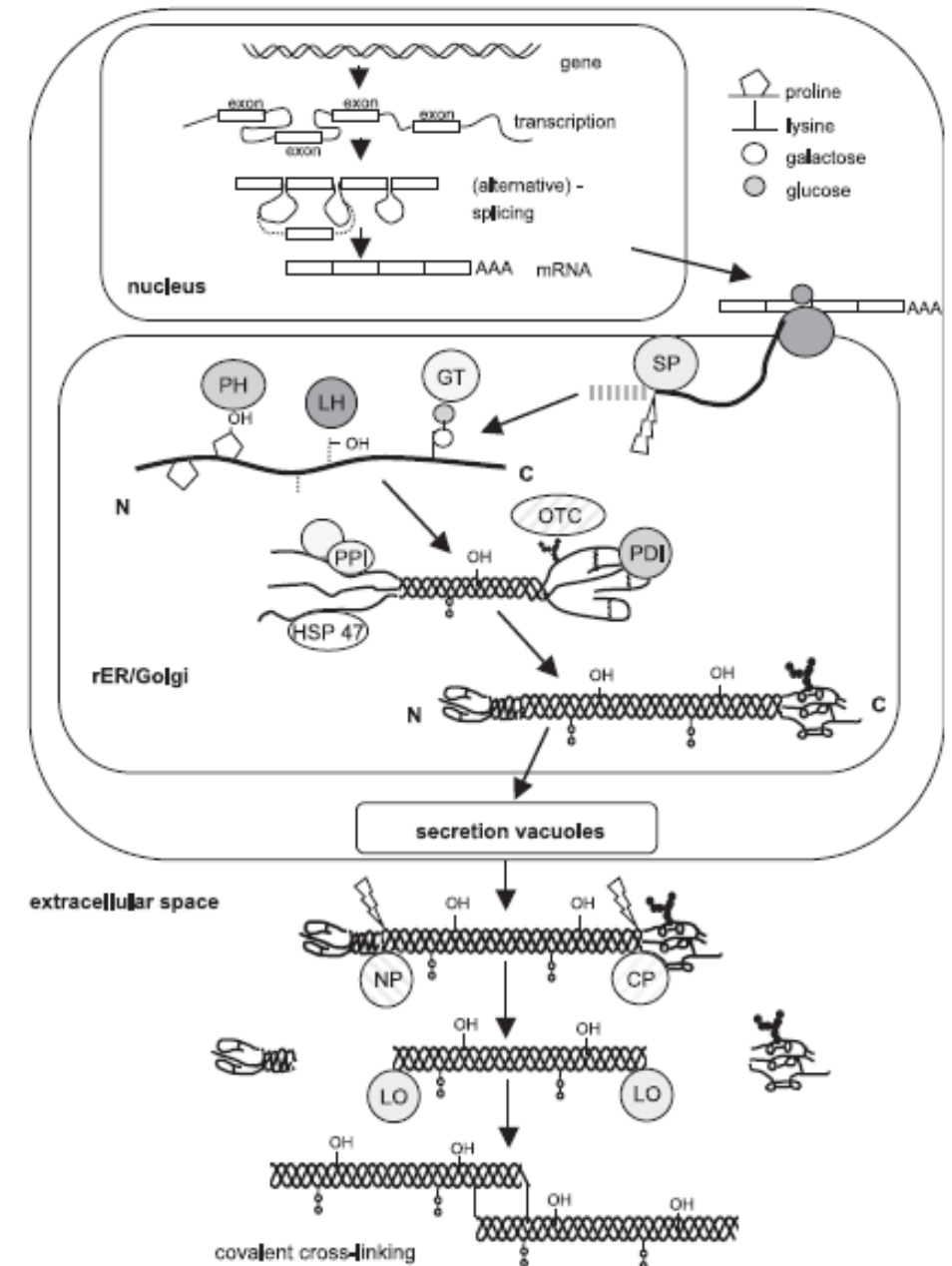


Κολλαγόνο

- Το κολλαγόνο είναι η πιο σημαντική και ευρέως διαδεδομένη δομική πρωτεΐνη του σώματος
- Υπάρχουν 29 τύποι κολλαγόνου
 - Μερικοί σχηματίζουν ίνες (τύποι I, III)
 - Μερικοί δεν σχηματίζουν ίνες (π.χ. τύποι II, IV)
- Τύπος I: Ο πιο ευρέως διαδομένος τύπος κολλαγόνου
 - Το μόριο κολλαγόνου I είναι μια τριπλή έλικα
 - Στους ιστούς το κολλαγόνο «συναρμολογείται» σε ίνες
 - Βασικό δομικό στοιχείο στους συνδετικούς ιστούς πολλών οργάνων (δέρμα, τένοντες, φακός, τράχηλος μήτρας)

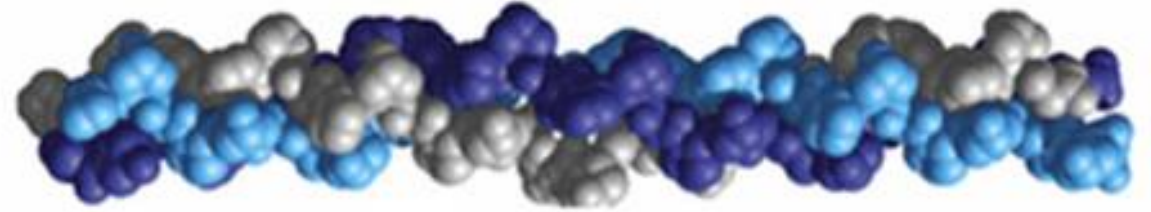
Μόριο Κολλαγόνου Τύπου I

- Αποτελείται από 3 αλυσίδες
 - 2 πεπτιδικές αλυσίδες α1 (γονίδιο COL1A1)
 - 1 πεπτιδική αλυσίδα α2 (γονίδιο COL1A2)
- Σύνθεση μορίου κολλαγόνου
 - Σύνθεση των αλυσίδων στα ριβοσώματα
 - Η τριπλή έλικα συναρμολογείται και επεξεργάζεται στο Golgi
 - Το μόριο εκρίνεται από το κύτταρο
 - Το κύτταρο συναρμολογεί το μόριο σε ινίδια και χρησιμοποιεί ένζυμα (lysyl oxidase)

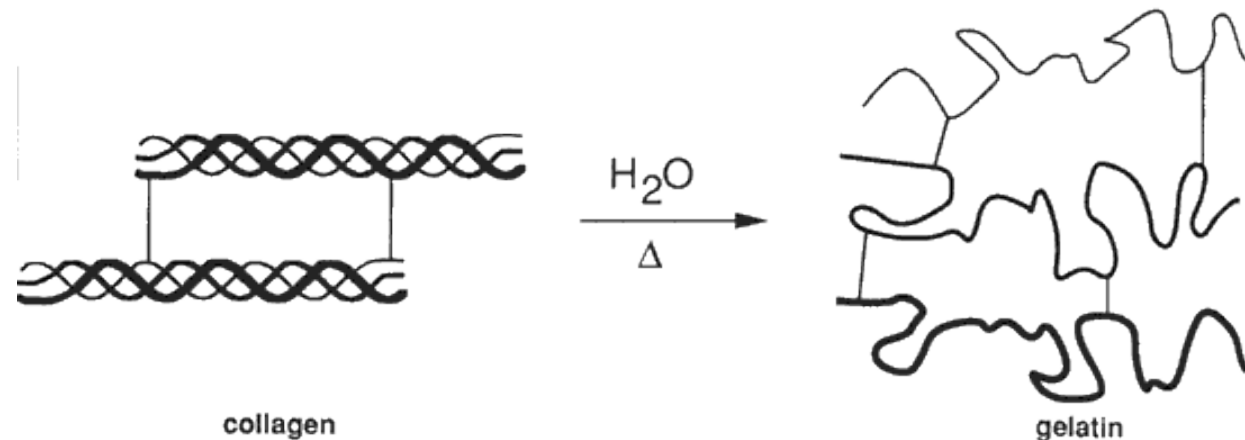


Μόριο Κολλαγόνου Τύπου I

- **Διαστάσεις:**
 - 5 nm διάμετρος, 300 nm μήκος
 - Τριπλή έλικα στο μεγαλύτερο μήκος του
- **Σύσταση των 3 αλυσίδων**
 - Επανάληψη του μοτίβου [G-X-Y]
 - Τα X, Y περιέχουν πολύ προλίνη P
- Όταν το κολλαγόνο θερμανθεί, οι έλικες ξεχωρίζουν.. Το αποτέλεσμα λέγεται **ζελατίνη**



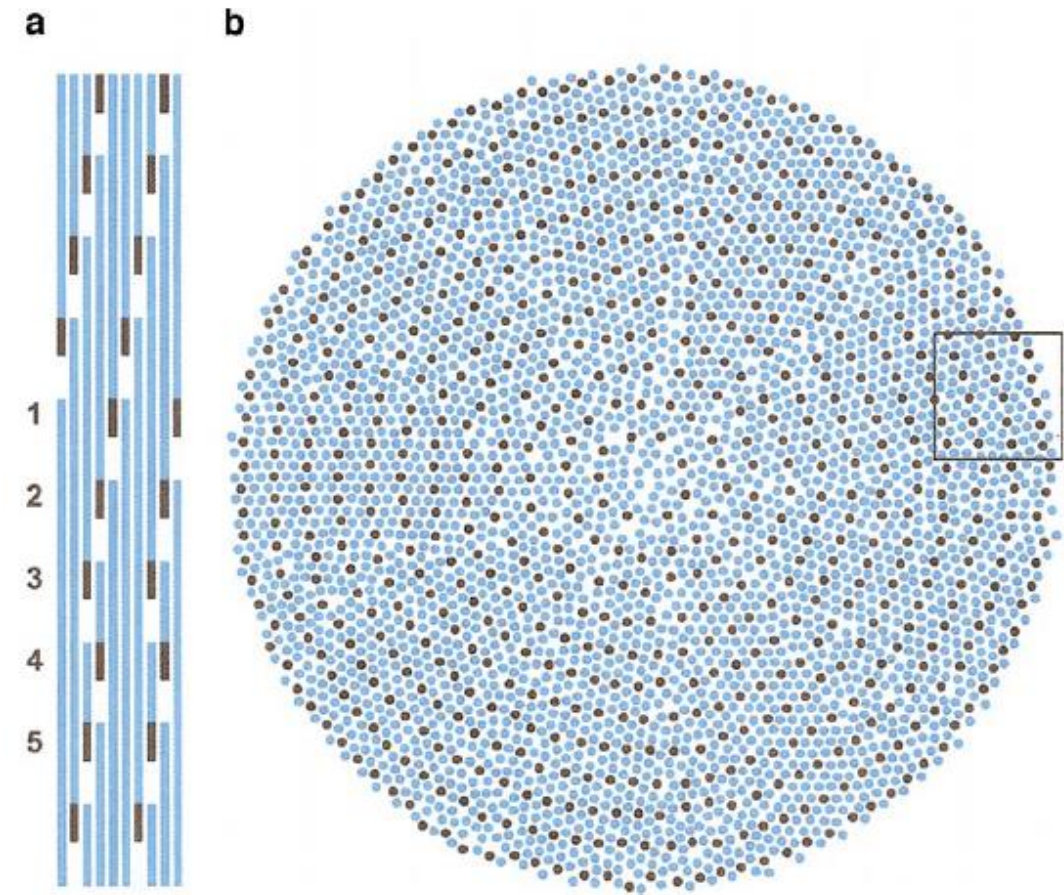
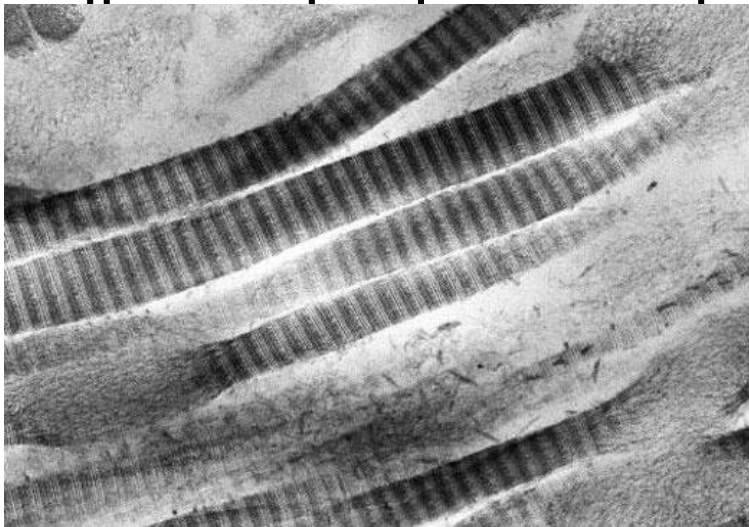
Αναπαράσταση τριπλής έλικας κολλαγόνου. Κάθε μπάλα είναι ένα άτομο (www.chemistryland.com)



Δομές από Κολλαγόνο I

- Στους Ιστούς τα μόρια κολλαγόνου «συναρμολογούνται» αρχικά σε ινίδια (microfibrils)

- Διάμετρος ινιδίων: 20 – 200 nm
- Χωρική «κρυσταλλική» δομή: D-banding
- Ορατά στο ηλεκτρικό μικροσκόπιο με χαρακτηριστική περιοδικότητα

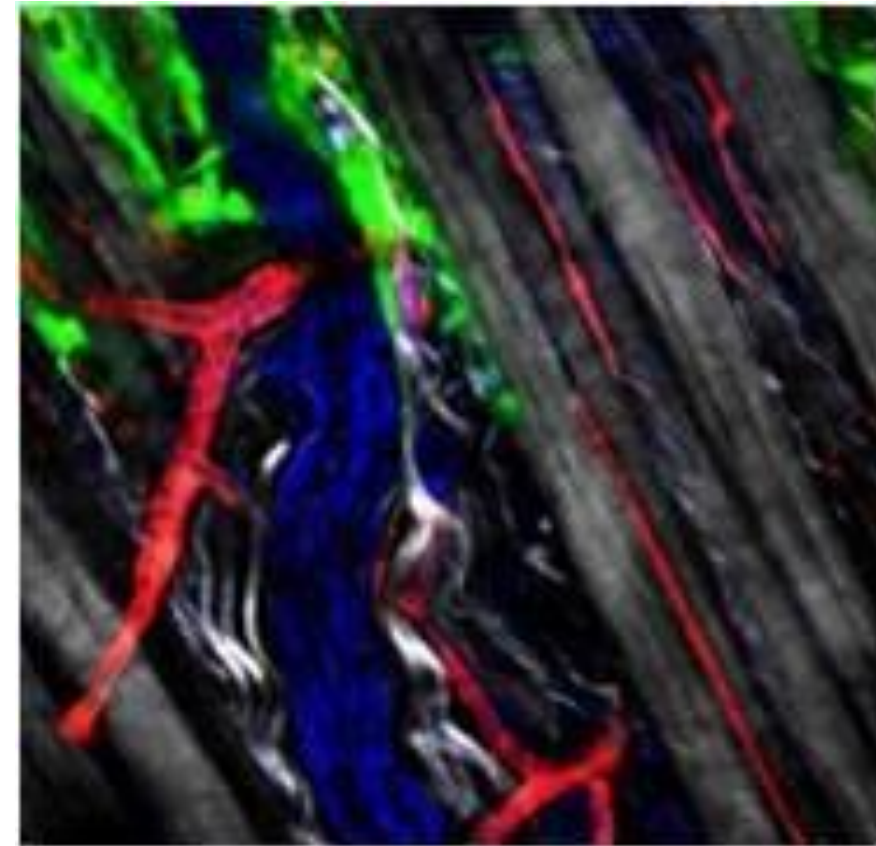
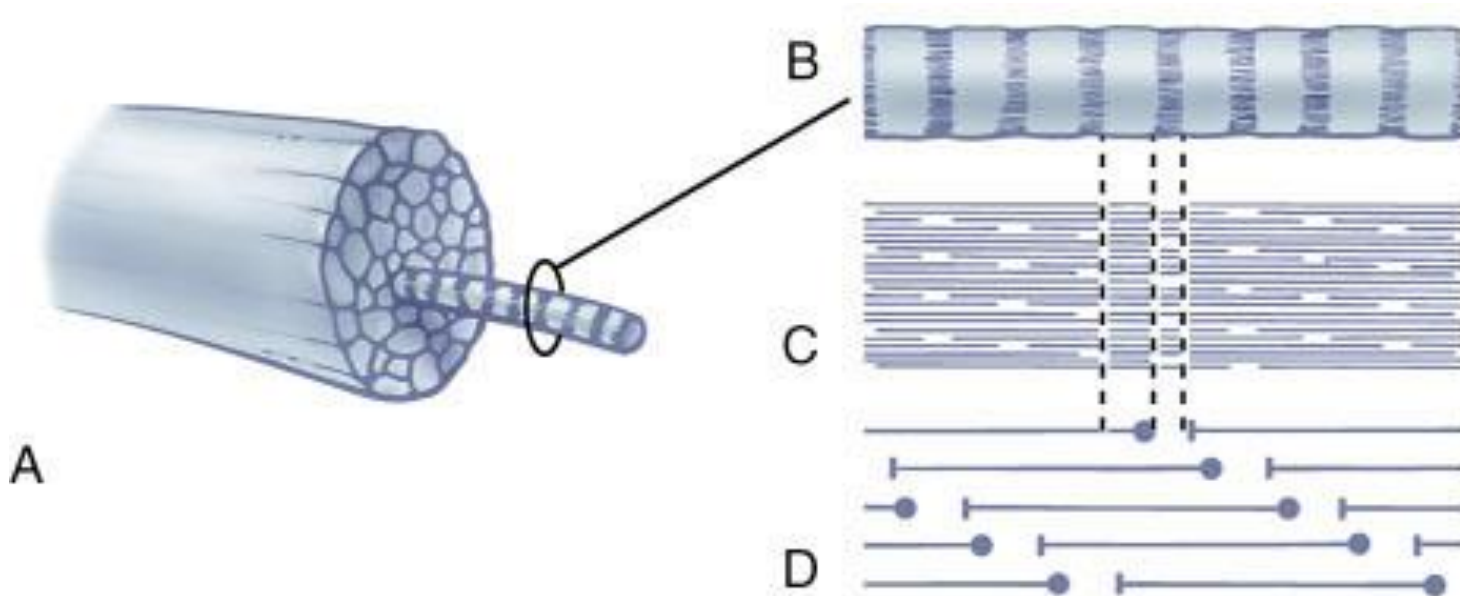


Αναπαράσταση κρυσταλλικής δομή μικροινιδίου κολλαγόνου σε εγκάρσια (a) και κάθετη (b) τομή (Hulmes, J. Str Bio 2002)

← Απεικόνιση ινιδίων κολλαγόνου I σε ένα ηλεκτρικό μικροσκόπιο (TEM)

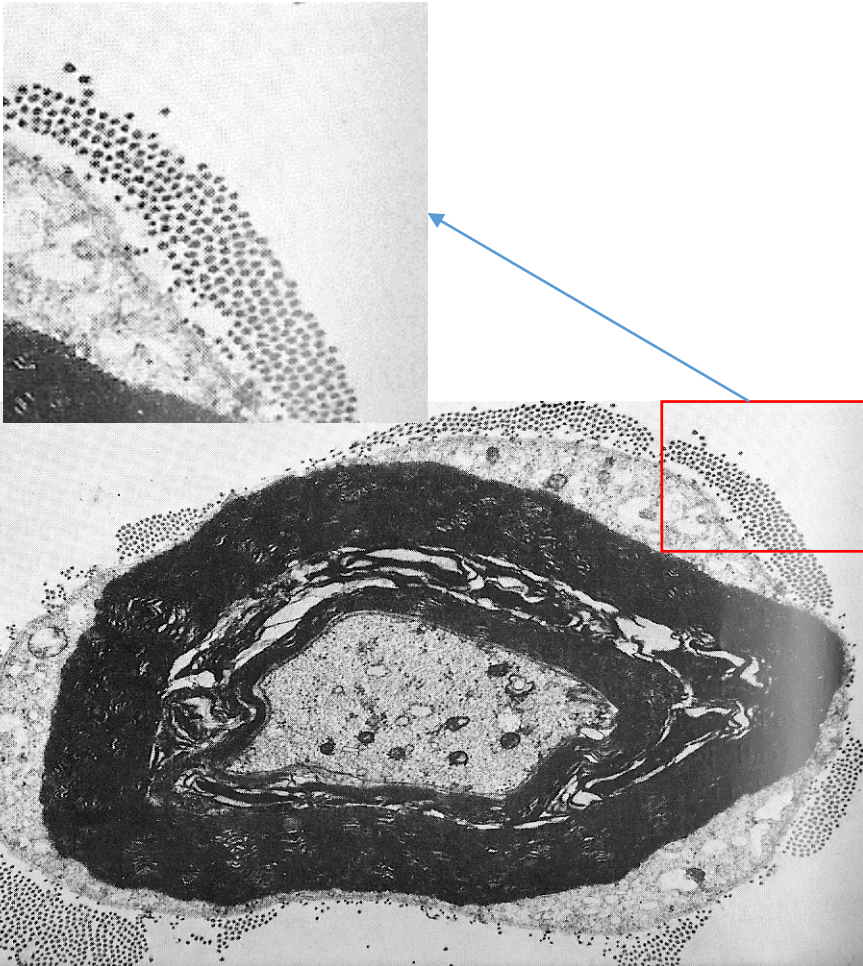
Δομές από Κολλαγόνο I

- Πολλά ινίδια μαζί σχηματίζουν ίνες (fibers)
 - Διάμετρος: 0.5 – 5 μm
 - Ορατές στο οπτικό μικροσκόπιο

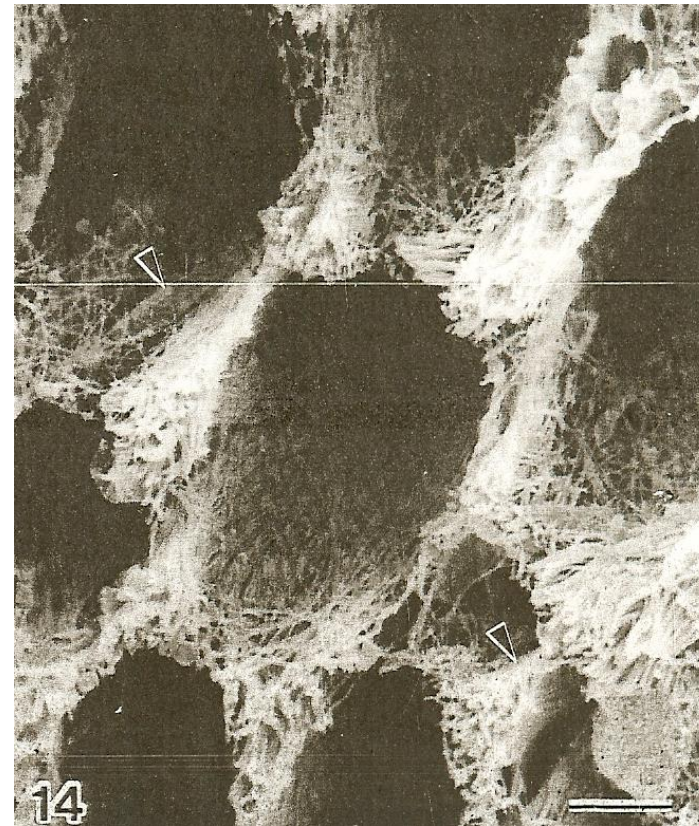


Οπτική απεικόνιση μετάστασης καρκινικών κυττάρων (πράσινα) πάνω σε ίνες κολλαγόνου (γκρίζο). Με μπλε χρώμα κύτταρα λίπους και με κόκκινο αιμοφόρα αγγεία.

Ινίδια και Ίνες Κολλαγόνου / στους Ιστούς



Τομή ενός άξονα σε περιφεριακό νεύρο. Η ένθετη εικόνα δείχνει ινίδια κολλαγόνου (Friede J Neurol Sci. 1980)



Εσωτερικός ιστός (ενδονεύριο) περιφερειακού νεύρου μετά την αφαίρεση των κυττάρων (Ushiki, Cell Tissue Res. 1990)

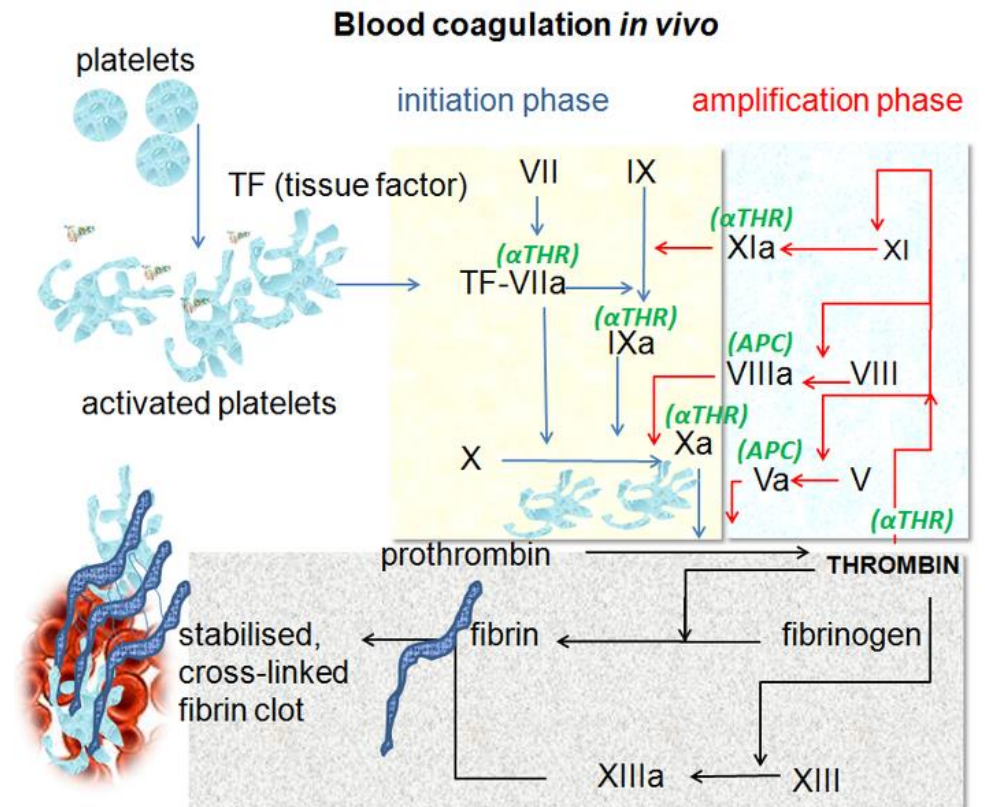
Σημασία του Κολλαγόνου I

- **Κύριο δομικό στοιχείο ιστών**
 - Βασική πηγή μηχανικής στιβαρότητας
 - Ένα από τα κύρια υλικά των οστών
- **Ομοιόσταση (Homeostasis)**
 - Η σωστή λειτουργία πολλών κυττάρων απαιτεί τα κύτταρα να προσδένονται σε ΕΞΜ από κολλαγόνο
 - Περισσότερα αργότερα
- **Φλεγμονή – επούλωση πληγών**
 - Έλεγχος έναρξης πήξης αίματος
- **Ασθένειες**
 - Λόγω μεταλλάξεων
 - Ίνωση: συνδετικοί ιστοί παθολογικής μορφής
 - Μετάσταση όγκων

Κολλαγόνο I και Πήξη Αίματος

- Η έναρξη της πήξης του αίματος απαιτεί ένα σημάδι πληγής:
 - Όταν αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή με ινίδια κολλαγόνου I ενεργοποιούνται → εκκρίνουν μόρια φλεγμονής → πήξη αίματος

Πρωτεΐνες και στοιχεία που παίρνουν μέρος στην πήξη του αίματος (wikipedia) →



Άλλα Σημαντικά Είδη Κολλαγόνου

- **Κολλαγόνο τύπου II**

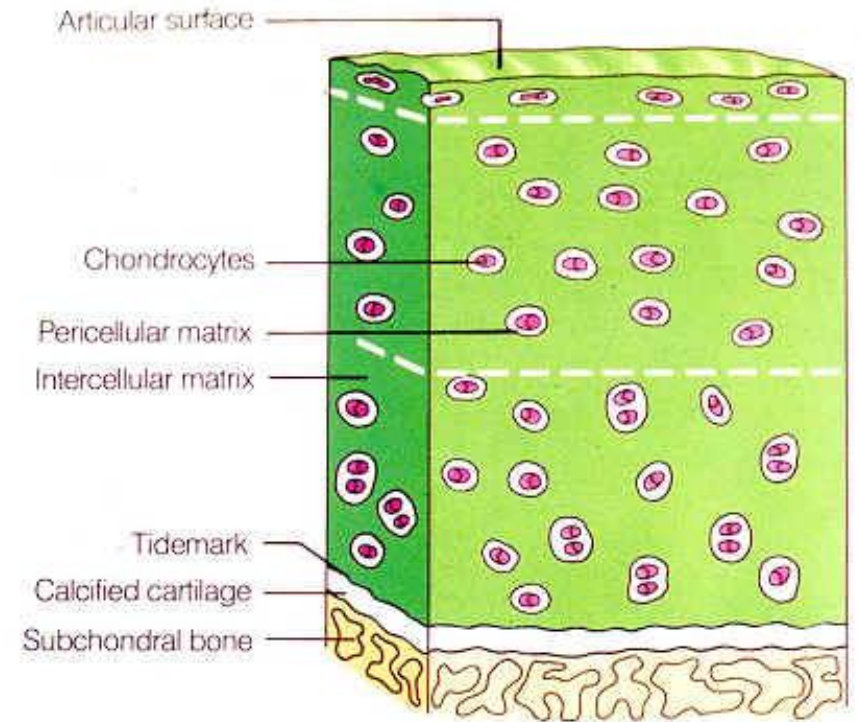
- Η βασική δομική πρωτεΐνη του χόνδρου
- Δεν δημιουργεί ίνες

- **Κολλαγόνο τύπου VI**

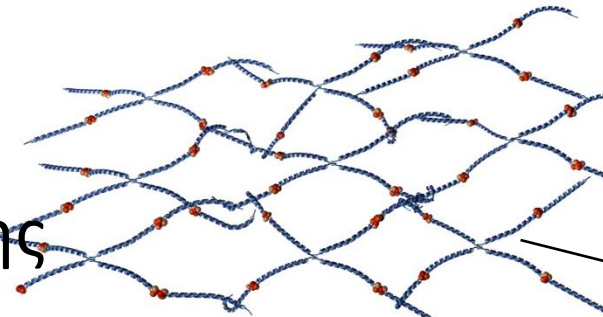
- Στον χόνδρο, κάθε χονδροκύτταρο περικλύεται από ένα «κουκούλι» από κολλαγόνο VI

- **Κολλαγόνο IV**

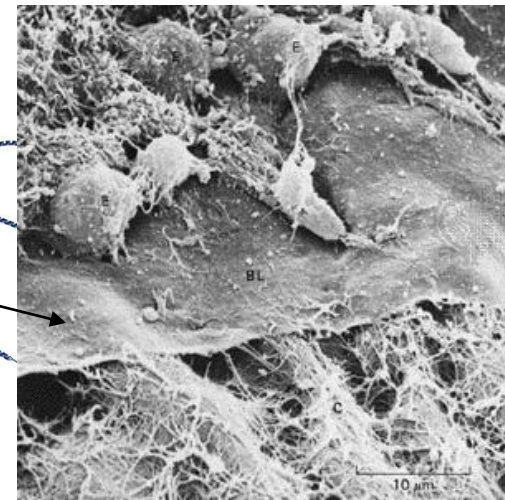
- Βασικό συστατικό κάθε βασικής μεμβράνης
- Δεν δημιουργεί ίνες αλλά πλέγμα



Δομή του αρθρικού χόνδρου
(<http://www.ukcte.org/>)

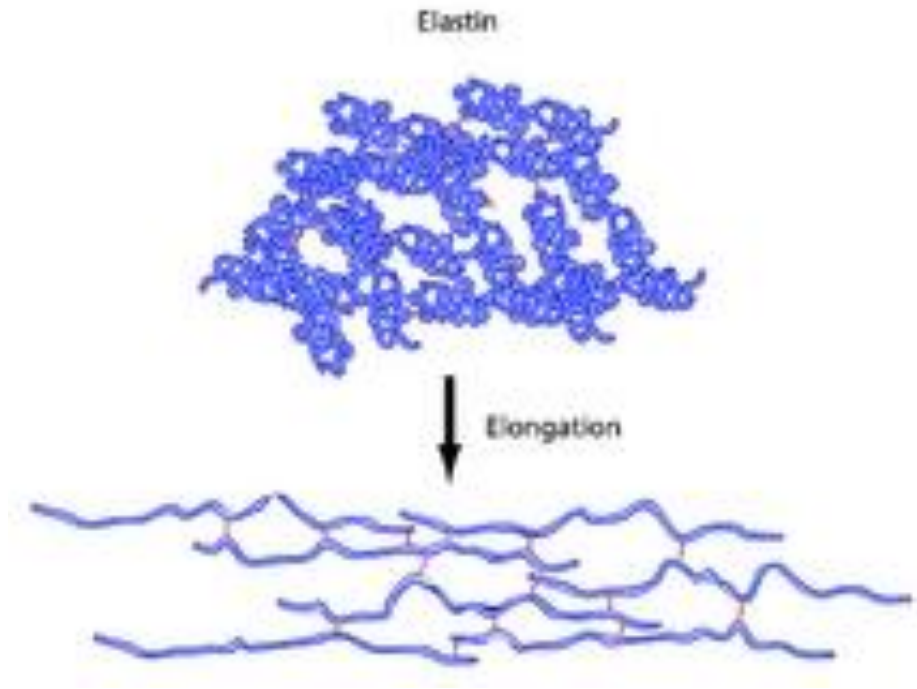


Πλέγμα κολλαγόνου IV στην
βασική μεμβράνη (www.aad.org)



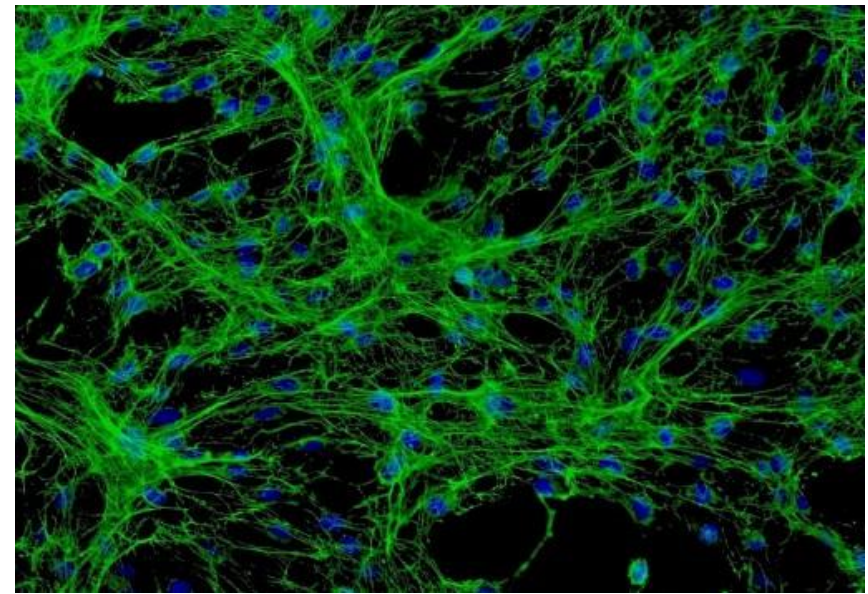
Ελαστίνη

- **Υδροφοβική άμορφη πρωτεΐνη**
 - Δημιουργεί ελαστικές ίνες που μπορούν να παραμορφωθούν πολύ
 - Δύναμη επαναφοράς λόγω εντροπίας
- **Βασικό συστατικό σε ιστούς που πρέπει να παραμορφώνονται πολύ**
 - Π.χ. δέρμα

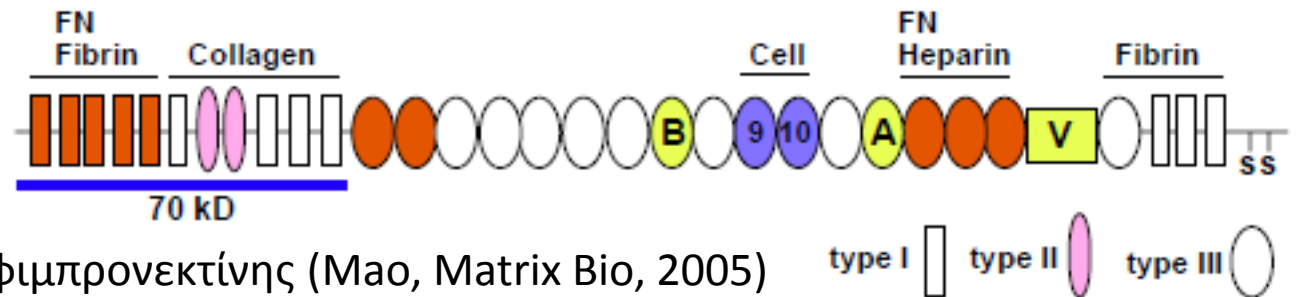


Φιμπρονεκτίνη

- Η πιο σημαντική πρωτεΐνη πρόσδεσης
- Παίζει τον ρόλο «κόλλας» κυττάρων-ΕΞΜ
 - Προσδένεται τόσο σε δομικά στοιχεία της ΕΞΜ (π.χ. κολλαγόνο) όσο και στα κύτταρα
 - Σε μεγάλες ποσότητες, οργανώνεται σε ίνες
- Πολλά είδη κυττάρων προσκολούνται εύκολα στην ΦΝ
 - Φυσιολογία, Επούλωση πληγών



Ίνες φιμπρονεκτίνης (πράσινες) σε καλλιέργεια μυηγκικών κυττάρων (<http://www.sciencellonline.com/>)



Δομή μορίου φιμπρονεκτίνης (Mao, Matrix Bio, 2005)

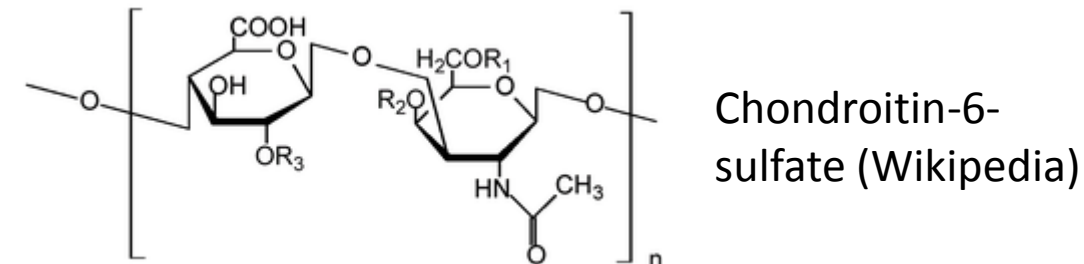
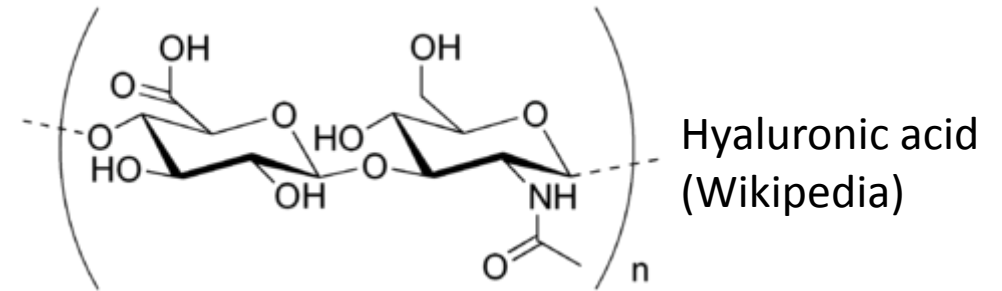
Γλυκοσαμινογλυκάνες (GAGs)

- **Χαρακτηριστικά**

- Πολυμερή από διζακχαρίτες
- Συνθέτονται στο Golgi
- Χημικές μεταβολές με μόρια θείου

- **Βασικές γλυκοσαμινογλυκάνες**

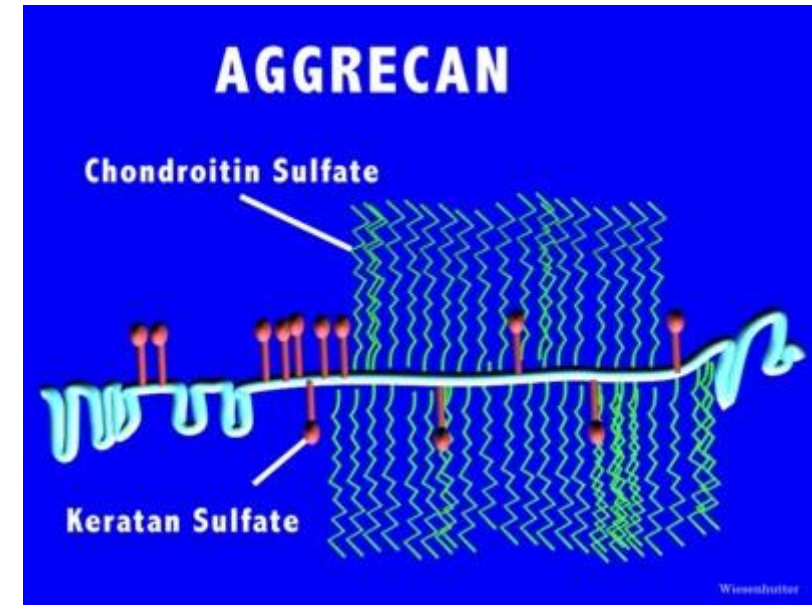
- Heparin/heparan sulfate
- Chondroitin sulfate
- Dermatan sulfate
- Keratan sulfate
- Hyaluronic acid



Πρωτεογλυκάνες (PGs)

- **Πρωτεΐνες στις οποίες πλευρικά συνδέονται μεγάλες αλυσίδες από GAGs**

- Τόσο ο πεπτιδικός κορμός όσο και τα GAGs είναι απαραίτητα για την σωστή λειτουργία των PG



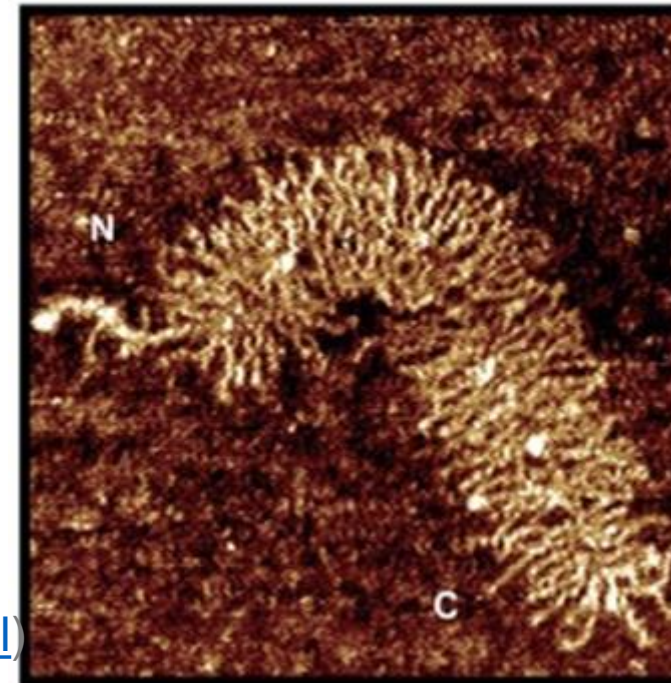
Δομή αγκρεκάνης (www.cdaarthrititis.com)

- **Βασικές πρωτεογλυκάνες**

- Αγκρεκάνη → βασική PG χόνδρου
- Ντεκορίνη, Περλεκάνη

- **Λειτουργία**

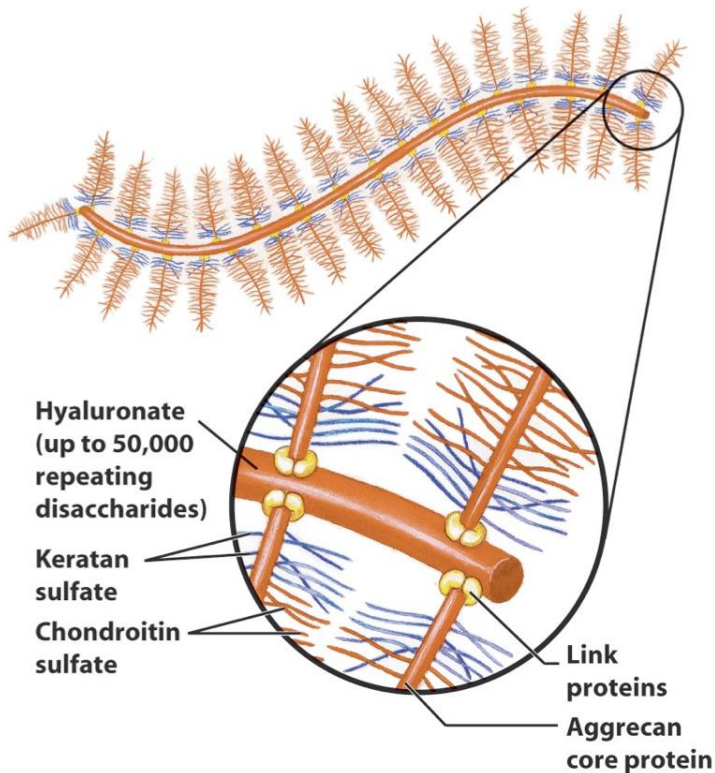
- Σύνδεση με άλλα μόρια ΕΞΜ (κολλαγόνο, ΦΝ)
- Μεγάλο αρνητικό φορτίο → κατακράτηση νερού



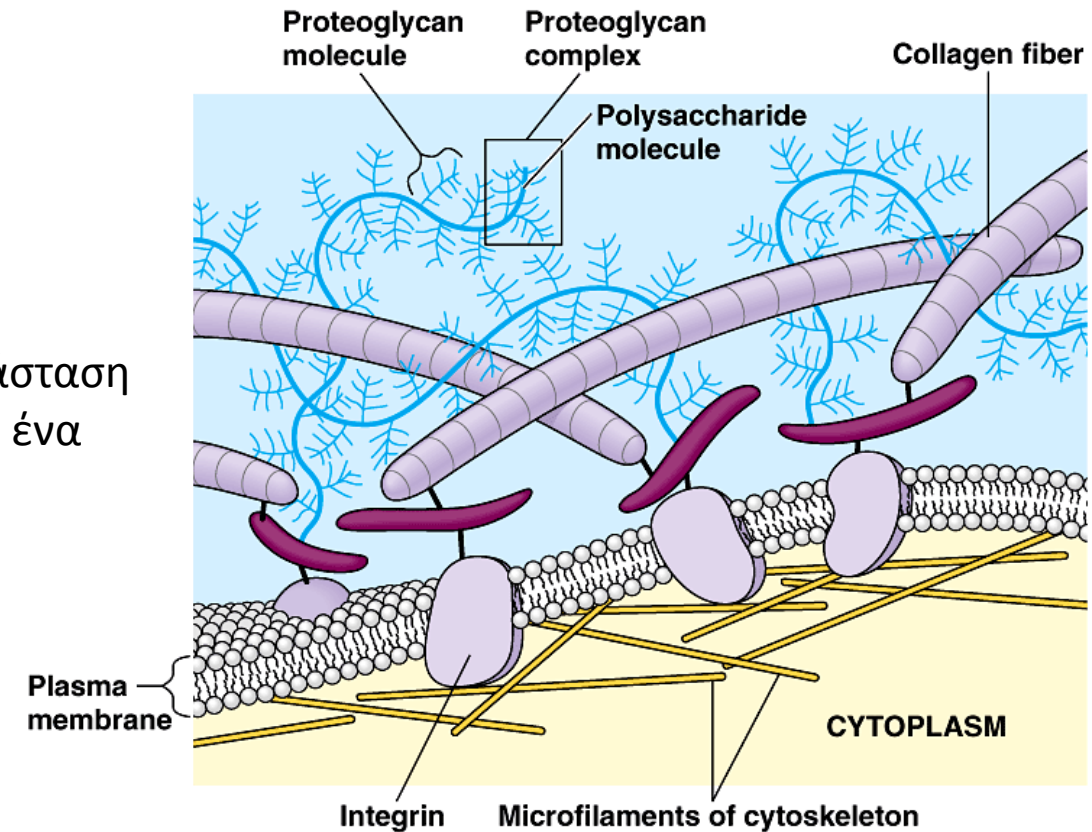
Απεικόνιση μορίου αγκρεκάνης (www.wageningenur.nl)

Πρωτεογλυκάνες και GAGs στην ΕΞΜ

- Οι PGs και οι GAGs δημιουργούν μια γέλη (gel) στην ΕΞΜ
 - Πολλές PG συνδέονται σε τεράστια μακρομόρια υαλορονικού οξέως
 - PG και GAGs συνδέονται τόσο με το κολλαγόνο όσο και με την ΦΝ



Γραφική αναπαράσταση
της ΕΞΜ δίπλα σε ένα
κύτταρο →



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

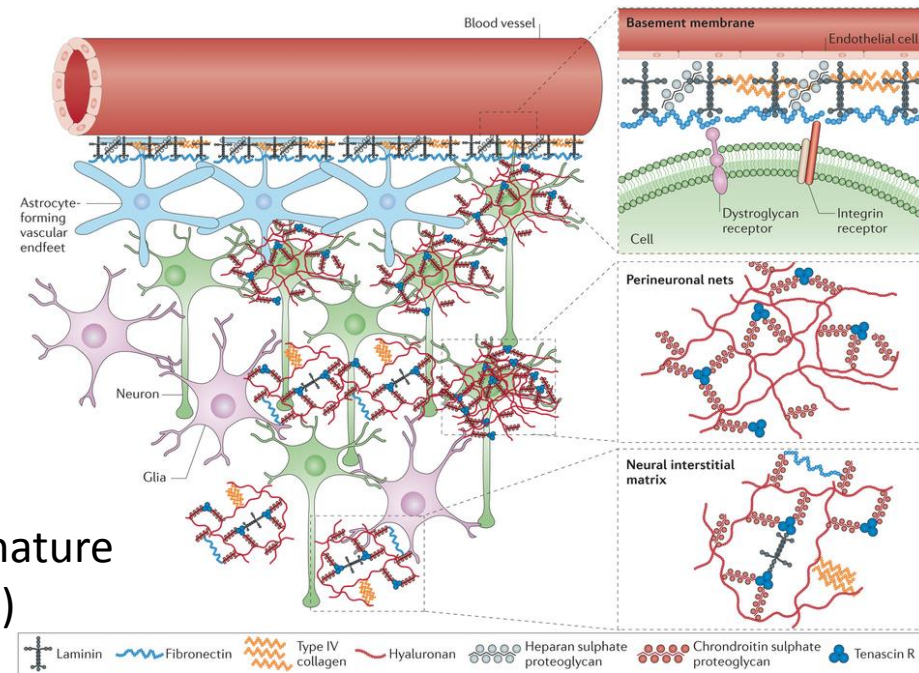
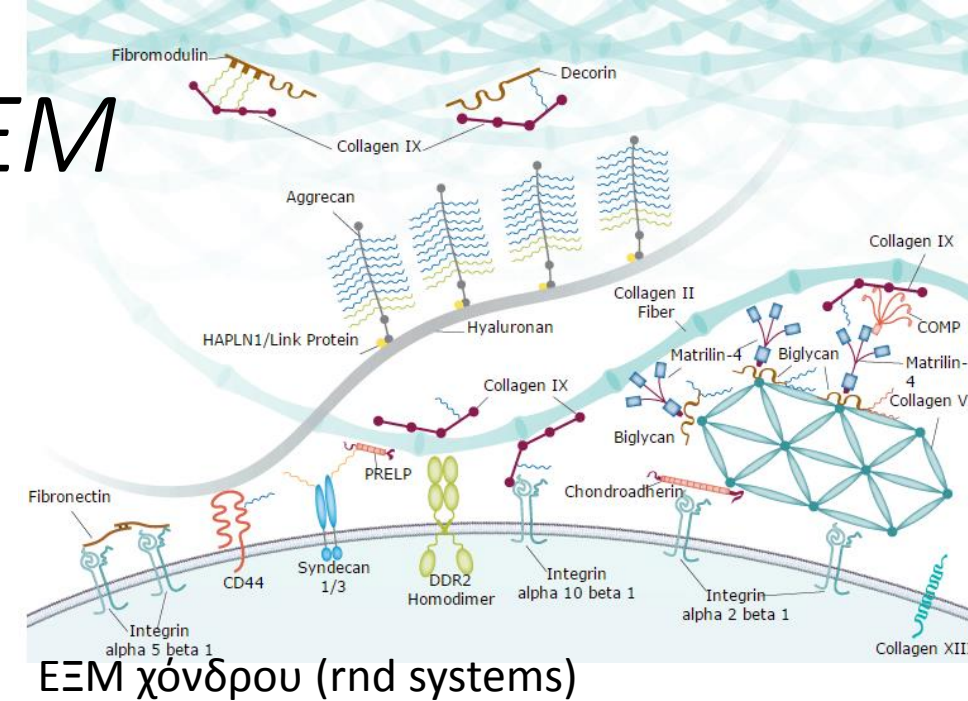
Πρωτεογλυκάνες & GAGs στην ΕΞΜ

• Χόνδρος:

- GAG και PG απαραίτητα για φυσιολογική λειτουργία του χόνδρου
 - Λίπανση, βισκοελαστικότητα
- Σε ασθένειες εκφύλισης, ο χόνδρος χάνει PG ενώ κάθε μόριο PG περιέχει λιγότερο GAG

• Κεντρικό νευρικό σύστημα

- Οι PG και οι GAGs είναι το κύριο συστατικό της ΕΞΜ στο εγκέφαλο και την φαιά ουσία της σπονδυλικής στήλης



ΕΞΜ στον εγκέφαλο (Lau, nature reviews neuroscience 2013)

Σύνθεση της ΕΞΜ: Μια Δυναμική Ισσοροπία

- **Τα κύτταρα συνεχώς συνθέτουν και αποσυνθέτουν τα μόρια της ΕΞΜ**
 - Φυσιολογία: σύνθεση και αποσύνθεση εξισορροπούν
 - Παθολογία:
 - Περισσότερη σύνθεση (π.χ. ίνωση), Περισσότερη αποσύνθεση (π.χ. εκφύλιση χόνδρου)
- **Η αποσύνθεση των μορίων της ΕΞΜ γίνεται μέσω ενζύμων που εκκρίνουν τα κύτταρα**
 - Matrix metalloproteinases (MMPs)
 - Αυξημένα σε ειδικές περιπτώσεις παθολογίας (π.χ. μετάσταση κυττάρων)

Enzyme	Other Names	Preferred Substrates
MMP-1	collagenase-1; interstitial collagenase	collagens I, II, III, VII, X; gelatins
MMP-2	gelatinase A; 72kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V, VII, X; elastin; fibronectin; activates pro-MMP-13
MMP-3	stromelysin-1	proteoglycans; laminin; fibronectin; gelatins
MMP-8	collagenase-2; neutrophil collagenase	collagens I, II, III
MMP-9	gelatinase B; 92kDa gelatinase	gelatins; collagens IV, V; elastin
MMP-13	collagenase-3	collagens I, II, III; gelatins
MMP-14	MT-MMP-1	activates pro-MMP-2 & 13; gelatins

Σύνοψη

- **Οι ιστοί αποτελούνται από κύτταρα και εξωκυττάρια μήτρα (ΕΞΜ)**
 - και τα δύο εξαρτώνται από το είδος του ιστού
 - Η ΕΞΜ παρέχει δομική υποστήριξη και επιρεάζει την λειτουργία των κυττάρων
- **Τα κύρια συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας είναι**
 1. Ίνες (κολλαγόνο, ελαστίνη)
 2. Προτεΐνες πρόσδεσης
 3. γλυκοσαμινογλυκάνες και πρωτεογλυκάνες
- **Κολλαγόνο I: Η πιο ευρέως διαδομένη δομική πρωτεΐνη.**
 - Μόρια κολλαγόνου συνθέτονται & «συναρμολογούνται» σε ινίδια και ίνες από τα κύτταρα
- **Κολλαγόνο II: βασικό στοιχείο χόνδρου**
- **Φιμπρονεκτίνη: «κόλλα» που συνδέει κύτταρα με ίνες της ΕΞΜ**
- **Γλυκοσαμινογλυκάνες (GAG): αλυσίδες από διζακχαρίτες.**
- **Πρωτεογλυκάνες: πρωτεΐνες που περιέχουν μεγάλες αλυσίδες από GAG: λόγω μεγάλου φορτίου κατακρατάνε νερό.**